

Экономическая оценка интенсификации инсулинотерапии для эффективного и безопасного контроля сахарного диабета 2-го типа

Колбин А.С.^{1,2}, Курылёв А.А.¹, Балыкина Ю.Е.², Проскурин М.А.², Карпов О.И.³

¹ — ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург;

² — ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург;

³ — АО «Санофи Россия», Москва

Аннотация. В настоящее время одним из эффективных способов контроля сахарного диабета 2-го типа (СД2) считается инсулинотерапия, позволяющая преодолеть инсулинорезистентность с помощью фармакодинамической нагрузки инсулином. Преимущества имеют аналоги инсулина, которые, в отличие от генно-инженерных человеческих инсулинов, имеют лучший профиль безопасности, выражающийся в меньшем числе гипогликемий. Улучшение профиля безопасности инсулинотерапии возможно при одновременном назначении аналога инсулина и агониста глюкагонподобного пептида-1 (аГПП-1). Экономические аспекты такого сочетанного применения в сравнении со стандартными вариантами базис-болюсной или базал-плюс инсулинотерапии в отечественных условиях не изучены. *Материалы и методы.* На основании прогностической модели рисков осложнений СД2 определены экономические параметры применения фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (Соликва СолоСтар®) [режим 1], базирующиеся на её клинической эффективности и безопасности, в сравнении с такими же параметрами следующих режимов инсулинотерапии: инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин [режим 2]; инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт [режим 3], инсулин детемир + инсулин аспарт [режим 4] и инсулин деглудек 100 ЕД/мл + инсулин аспарт [режим 5]. Определяли эффективность в различных временных промежутках модели (1-5 лет), прогнозируемую частоту осложнений, частоту гипогликемических событий, в том числе тяжёлых. Экономические аспекты включали расчёт затрат на амбулаторную (мониторинг пациента в течение года в отсутствие медицинской помощи в связи с осложнениями СД2) и стационарную помощь (терапия хронических осложнений СД2), затраты на тяжёлые гипогликемии, затраты на собственно инсулины и препарат Соликва СолоСтар® в дозах, опубликованных по результатам клинических исследований и данных реальной практики назначений. *Результаты.* При сравнительно одинаковых результатах как по контролю СД2, так и по прогнозированию осложнений заболевания при применении всех рассмотренных режимов терапии, основные различия были зафиксированы по количеству гипогликемий и тяжёлых гипогликемий. При режиме 1 — 3,03 и 0,02 событий/пациенто-год; при режиме 2 — 4,1 и 2,3; при режиме 3 — 16,4 и 2,3; при режиме 4 — 9,5 и 2,3 % при режиме 5 — 11,6 — 0,47 соответственно. Наибольшая утилитарная стоимость, оцененная по DDD, была у режима 5, наименьшая — у режима 4. Вместе с тем, с учётом стоимости тяжёлых гипогликемий и осложнений СД2 общие прямые затраты были наименьшими при рассмотрении режима 1 — 73 956 руб./пациент/год. Соответствующие расходы для режима 2 — 93 258 руб., для режима 3 — 92 289 руб., для режима 4 — 87 598 руб., для режима 5 — 79 396 руб.

Заключение. Фиксированная комбинация ликсисенатида и инсулина гларгин (Соликва СолоСтар®) является экономически обоснованной стратегией контроля сахарного диабета 2-го типа в сравнении с различными режимами инсулинотерапии: базал-плюс и базис-болюс.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; инсулин гларгин; ликсисенатид; оценка технологий здравоохранения

Для цитирования:

Колбин А.С., Курылёв А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Карпов О.И. Экономическая оценка интенсификации инсулинотерапии для эффективного и безопасного контроля сахарного диабета 2-го типа // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.25—34. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10070.

Economic evaluation of insulin therapy intensification for effective and safe control of diabetes mellitus type 2

Kolbin AS^{1,2}, Kurilev AA¹, Balikina YuE², Proskurin MA², Karpov OI³

¹ — First Saint-Petersburg State Pavlov Medical University, Saint-Petersburg

² — Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

³ — JSC «Sanofi Russia», Moscow

Abstract. Insulin therapy is one of the effective methods of effective control of diabetes mellitus type 2 (T2DM) which can manage resistance to insulin. Insulin's analogs have advantages in compare with human insulins in frames of safety (less amount of hypoglycemia, including severe). Safety profile can be improved with combination of basal insulin and glucagon-like peptide receptor-1 agonist (aGLP-1). Economic aspects of such kind treatment in compare with standard regimen of basal-bolus and basal plus for local conditions are not known yet. *Materials and methods.* Economic parameters of the fixed combination of insulin glargine 100 UI/ml plus lixisenatide (Soliqua SoloStar®) [Regimen 1] were calculated based on prognostic model of risk of T2DM complications, efficacy and safety. Comparison has been made with insulin glargine 100 UI/ml + insulin glulisine [Regimen 2],

insulin glargine 100 UI/ml + insulin aspart [Regimen 3], insulin detemir + insulin aspart [regimen 4], insulin degludec + insulin aspart [Regimen 5]. Efficacy and safety has been prognosed in different time of model (1-5 years). Direct costs of out-patient treatment, hospitalization cost (complications of T2DM) as well as expenditures on severe hypoglycemia episodes and insulins in DDD were calculated. Published data of clinical trials and real world evidences were used. *Results.* Results of T2DM control and prognosis of complications were practically similar in all regimens of therapy. The different rates of hypoglycemia including severe were found for regimens: Regimen 1 — 3,03 и 0,02 events/patient-year; Regimen 2 — 4,1 и 2,3; Regimen 3 — 16,4 и 2,3; Regimen 4 — 9,5 и 2,3 %; Regimen 5 — 11,6 — 0,47 accordingly. Regimen 5 had a highest utilitarian cost based on DDD. Total direct costs, including all expenditures was less in Regimen 1 — 73 956 RUR/patient/year. In the same time expenditures for Regimen 2 were 93 258 RUR, for 3 — 92 289 RUR, for 4 — 87 598 RUR, for 5 — 79 396 RUR. *Conclusion.* Fixed dose combination Soliqua SoloStar® is an economic proven strategy for effective control of T2DM in compare with basal-bolus and basal plus regimens of insulin therapy.

Keywords: diabetes mellitus type 2; insulin glargine; lixisenatide; health technology assessment

For citations:

Kolbin AS, Kurilev AA, Balikina YuE, Proskurin MA, Karpov OI. Economic evaluation of insulin therapy intensification for effective and safe control of diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;2:25—34. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10070.

Общеизвестно, что эффективный контроль сахарного диабета 2-го типа (СД2) является основой для предупреждения его макрососудистых осложнений, к числу которых относят ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения и др. Все эти заболевания в отечественных условиях представляют большую экономическую проблему [1, 2]. Нарушения липидного обмена, возникающие при недостижении целей терапии СД2, ещё больше усугубляют ситуацию, ускоряя атеросклеротический процесс в сосудах. С учётом недостаточного назначения гиполипидемических средств в реальной клинической практике следует ожидать увеличения расходов здравоохранения и общества в целом у пациентов с уже имеющимися вышеперечисленными осложнениями, доходящими до 0,6 % внутреннего валового продукта (ВВП) в год [3]. Расчётные выгоды от реализации эффективных программ борьбы с СД2 наталкиваются на проблемы выбора стратегии и тактики ведения больных [4].

В настоящее время одним из эффективных способов контроля СД2 считается инсулинотерапия, позволяющая преодолеть инсулинорезистентность с помощью фармакодинамической нагрузки инсулином. Преимущества имеют аналоги инсулина, которые, в отличие от генно-инженерных человеческих инсулинов, имеют лучший профиль безопасности, выражающийся в меньшем числе гипогликемий. По имеющимся данным клинических исследований и результатам реальной практики назначений применение аналогов инсулина признано экономически оправданным [5]. Определённые трудности для обеспечения безопасности инсулинотерапии возникают при её интенсификации. Каким бы качественным не был бы прандиальный компонент, в том числе в смешанных инсулинах, вероятность гипогликемических событий он может повышать, что называется, по определению [6]. Переходя к тактике базал-плюс или базис-болюс, врач должен это обстоятельство учитывать и, возможно, более осторожно подходить к титрации.

Улучшение профиля безопасности инсулинотерапии, повышающей привержённость больных к лечению, обеспечивающей контроль заболевания без развития осложнений, лежит в направлении комбинирования инсулинов с лекарственными препаратами (ЛП) других групп, в частности, с агонистами глюкагон-подобного пептида 1 (аГПП-1), относящегося к классу инкретинотропов. Добавление аГПП-1 к базальному инсулину, в отличие от режимов базал-плюс или базис-болюс, а также применение смешанных инсулинов не вызывает гипогликемических состояний, не влияет на массу тела больного [7]. В настоящее время в нашей стране возможности интенсификации инсулинотерапии расширены с внедрением в практику фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и аГПП-1 ликсисенатида (Соликва СолоСтар®, Санофи, Франция). Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса в ответ на гипергликемию. При снижении концентрации глюкозы в крови до нормальных значений стимуляция секреции инсулина им прекращается. При гипергликемии ликсисенатид одновременно подавляет секрецию контринсулярных факторов, однако при этом сохраняется секреция глюкагона в ответ на гипогликемию. Также ЛП обладает выраженным эффектом снижения постпрандиальной глюкозы за счёт подавления секреции глюкагона и замедления опорожнения желудка [8]. Экономическая оценка применения Соликва СолоСтар® в условиях отечественного здравоохранения была представлена ранее [9]. Были продемонстрированы экономические преимущества фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл перед «свободной» комбинацией этих же ЛП, причём включая биоаналоги инсулина. Вместе с тем, экономический анализ этой фиксированной комбинации с режимами базал-плюс и базис-болюс инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа не проводили. В то же время по данным Федерального Регистра сахарного диабета НМИЦ эндокринологии Минздрава России, оба режима интенсификации инсули-

нотерапии занимают половину всех назначений, по крайней мере в комбинации с базальным аналогом инсулином гларгин 100 ЕД/мл [10].

Цель работы: определение экономических параметров применения фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида в сравнении с таковыми при использовании комбинаций базального аналога инсулина и прандиального инсулина (схемы базал-плюс и базис-болюс) для интенсификации терапии СД2.

Задачи

- На основе разработанной ранее прогностической модели, позволяющей определить с высокой степенью вероятности риски осложнений СД2, определить параметры клинической эффективности и безопасности фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида в сравнении с такими же параметрами следующих режимов инсулинотерапии:
 - Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин;
 - Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт;
 - Инсулин детемир + инсулин аспарт;
 - Инсулин деглудек 100 ЕД/мл + инсулин аспарт.
- Прогнозирование экономических последствий применения вышеприведенных режимов интенсификации терапии СД2.

Материал и методы

В модель, учитывающую демографические, клинические и биохимические параметры гипотетического пациента с СД2, осложнения заболевания, а также побочные эффекты инсулинотерапии (гипогликемии) [11, 12], были подгружены данные клинических исследований, наблюдений реальной практики назначений, а также параметров стандарта оказания первичной медико-санитарной помощи при сахарном диабете 2-го типа [13]. В настоящей модели величина вероятности развития того или иного осложнения определяется набором значений входных параметров, среди которых важную роль играют значения гликированного гемоглобина, систолического артериального давления и показатели липидограммы.

В качестве критерия эффективности инсулинотерапии была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам клинических исследований. При анализе литературы предпочтение отдавали мета-анализам и систематическим обзорам эффективности по рассматриваемым ЛП, в которых в качестве критерия эффективности рассматривали снижение уровня HbA_{1c} (гликированный гемоглобин) за одинаковый срок [14–17]. Затем эти значения HbA_{1c} подставляли в модель и определяли вероятность наступления тех

или иных макрососудистых осложнений (табл. 1).

Таблица 1

Изменения значений гликированного гемоглобина и массы тела при переходе на рассматриваемые режимы терапии

Режим терапии	HbA_{1c} , %	Масса тела, кг
Соликва СолоСтар*	-1,1	-1,0
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин	-2,12	+4,07
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт	-2,16	+2,7
Инсулин детемир + инсулин аспарт	-1,85	+1,2
Инсулин деглудек 100 ЕД/мл + инсулин аспарт	-1,59	+1,3

Примечание: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Частота гипогликемий различна для различных схем терапии (событий/пациенто-год) приведена в табл. 2.

При методологии клинико-экономического анализа использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации [18]. Была использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности, выбор исходов; формирование выводов и рекомендаций [19]. При проведении собственно фармакоэкономического анализа был применён анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis / CEA) [20]. Стоимость ЛП, входящих в Перечень ЖНВЛП (жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов), взята из Государственного реестра предельных отпускных цен производителей [21]. К этой стоимости для расчётов прибавлялся НДС 10 %.

Данные по затратам и эффективности получены в результате симуляции течения заболевания с использованием модели СД2 и учёта эффектов терапии сахароснижающими средствами. Отношение «стоимость/эффект» (CER, Cost-effective ratio) определяли по формуле:

$$CER = ПЗ/ЭФ$$

где: ПЗ — прямые затраты,
ЭФ — эффективность, число пациенто-лет с целевым уровнем HbA_{1c} в течение условного года или число пациенто-лет без осложнений.

Число пациенто-лет без макрососудистых осложнений рассчитывается исходя из значений базовых рисков развития каждого из осложнений (вероятности его развития за 1 год), времени с момента постановки диагноза и сопутствующих факторов риска (влияние уровня гликированного гемоглобина, пола, возраста, анамнеза курения пациента, а также данных

его лабораторно-инструментального обследования: липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); триглицеридов и систолического АД (артериального давления)).

Ещё одним важным показателем сравнения различных схем терапии является частота гипогликемий (событий/пациенто-год) (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2

Данные по безопасности моделируемых схем терапии

Схема терапии	Частота гипогликемий, событий/пациенто-год	Частота тяжёлых гипогликемий, событий/пациенто-год
Соликва СолоСтар®	3,03 [22]	0,02 [22]
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин	4,1 [15]	2,3 [23]
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт	16,4 [23]	2,3 [23]
Инсулин детемир + инсулин аспарт	9,5 [24]	2,3 [23]
Инсулин деглудек + инсулин аспарт	11,6 [17]	0,47 [17]

При расчёте затрат учитывали следующие прямые медицинские затраты.

1. Затраты на медицинскую помощь:

- Затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь (на мониторинг пациента в течение года в отсутствие медицинской помощи в связи с осложнениями СД2);
- Затраты на стационарную помощь (на терапию хронических осложнений СД2);

2. Затраты на инсулины.

Затраты на контроль глюкозы не учитывали.

Стоимость мониторинга пациента в отсутствие медицинской помощи в связи с осложнениями СД составляет 5 109,2 руб./год, исходя из рекомендуемой частоты посещений 1 раз в 3 месяца, а также из установленных средних нормативов финансовых затрат системы ОМС (обязательного медицинского страхования) на единицу объёма медицинской помощи, равных 1 277,3 руб. за 1 обращение [25].

Расчёт стоимости терапии осложнений производился на основании Генерального тарифного соглашения (ГТС) ТФОМС Санкт-Петербурга на 2019 год [26].

Стоимость терапии осложнений СД2 приведена в табл. 3. Затраты на интенсификацию контроля СД2 приведены в табл. 4.

Планируемая к регистрации стоимость ЛП Соликва СолоСтар®, раствор для подкожного введения, инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид 50 мкг/мл 3 мл №3 — 3 654 руб.; этого же ЛП в композиции инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид 33 мкг/мл

3 мл №3 — 2 916 руб. Средняя стоимость рассчитана как 3 285 руб. за упаковку ((4 165 руб. + 3 325 руб.)/2). Следовательно, 1 единица препарата по инсулину гларгин будет стоить 3,62 руб. (3 285 руб./900 единиц), а 40 единиц препарата с учётом НДС — 140,40 руб./сут.

Проведён анализ чувствительности (вероятностный и детерминистский) путём изменения параметров по одному от 75 до 125 % их ценностей от полученного результата.

Результаты

Прямые затраты, включавшие в себя стоимость ЛП на год лечения, затраты на медицинскую помощь (стационарную и амбулаторную, в том числе и хронических осложнений СД2), были рассчитаны для 5-летнего горизонта и аппроксимированы на год наблюдения (рис. 1). При этом исчисленные расходы на амбулаторную и стационарную помощь оказались одинаковыми для всех стратегий лечения.

Утилитарная стоимость ЛП Соликва СолоСтар® превосходит такую же стоимость всех наиболее распространённых схем инсулинотерапии: комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл с глулизином на 41 %, с аспартом на 46 %, инсулина детемир с аспартом на 61 %. Однако с учётом минимального риска гипогликемических состояний у Соликва СолоСтар® картина общих расходов выглядит иначе. В порядке возрастания расходов на лечение 1 больного в течение года рассмотренные варианты интенсификации инсулинотерапии расположились следующим образом: Соликва СолоСтар®, затем инсулин детемир + инсулин аспарт (+18 %), инсулин гларгин 100 ЕД/мл с аспартом (+12%) или с глулизином (+25–26%) и инсулин деглудек с аспартом (+7%).

Процентные соотношения составляющих суммарных ПЗ в группах рассматриваемых стратегий были схожи. При рассмотрении горизонта моделирования 1 год во всех группах сравнения основной составляющей ПЗ были расходы на инсулинотерапию. При самой низкой доле затрат на инсулинотерапию при схеме инсулин детемир + аспарт составляющая затрат на гипогликемию была в данной группе наибольшей (36 против 0,3 % при применении ЛП Соликва СолоСтар®) (рис. 2). С учётом частоты тяжёлых гипогликемических событий в год наименьшие затраты ожидаются при применении Соликва СолоСтар®, наибольшие — при применении инсулина гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин (рис. 2). Затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь во всех группах сравнения были незначительными — 2–9 % общих расходов на интенсификацию.

В соответствие с данными о числе тяжёлых гипогликемий в год была рассчитана их стоимость для каждого варианта интенсификации инсулинотерапии. Результаты подтверждают наименьшие затраты

Таблица 3

Стоимость терапии осложнений СД2*

Осложнение	Тариф	Код тарифа по КСГ
Гипогликемия**	59,55	-
Тяжёлая гипогликемия**	15 180,00	231190
Ретинопатия	3 392,80	640224
Отёк диска зрительного нерва	21 879,00	271190
Кровотечение в стекловидное тело	18 917,00	271010
Катаракта	8 996,40	271130
Микро-, макроальбуминурия	58 478,20	341190
Последняя стадия хронического заболевания почек (диализ)	82 616,40	341200
Невропатия	20 940,80	261180
Диабетическая гангрена, флегмона (ампутация)	211 088,00	321649
Синдром диабетической стопы	94 626,00	321640
Острый инфаркт миокарда (в т. ч. включая реабилитацию)	313 740,90	вСХ001-2 и 511551
Стенокардия напряжения	37 816,80	421170
Сердечная недостаточность	47 844,70	291110
Острое нарушение мозгового кровообращения (по ишемическому типу) (в т. ч. включая реабилитацию)	145 987,80	261331 и 511600

Примечания: * — Тарифы рассчитаны в соответствии с Генеральным тарифным соглашением (ГТС) Санкт-Петербурга на 2019 год с учетом длительности лечения по КСГ, указанной в ГТС [26]. ** — Нетяжёлая гипогликемия не требует вызова скорой помощи или госпитализации пациента и купируется употреблением в пищу продуктов с высоким содержанием глюкозы. Предполагается, что пациент использует в среднем 3 тест-полоски, стоимостью 19,85 руб./штука на каждый эпизод гипогликемии. Стоимость стационарного лечения гипогликемического синдрома согласно Приложению № 4 к Генеральному тарифному соглашению ОМС на 2019 год составляет 15 180,00 руб. [26].

Таблица 4

Суточная стоимость терапии ЛС, включёнными в ЖНВЛП

МНН	ТН	DDD (ЕД) [27]	Стоимость упаковки, руб. [21]	Предельная отпускная цена ЖНВЛП за 1 МЕ (руб.)	Суточная стоимость терапии с учётом НДС (10 %) (руб.)
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид	Соликва СолоСтар®	40	3258,00*	3,62	159,30
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл	Инсулин гларгин	40	2677,56	1,78	78,32
Инсулин глулизин	Апидра СолоСтар®	40	1763,24	1,17	51,48
Инсулин детемир	Левемир ФлексПен	40	2263,68	1,51	66,44
Инсулин аспарт	Новорапид	40	1606,88	1,07	47,08
Инсулин деглудек	Тресиба ФлексТач	40	3762,43	2,51	110,44

Примечания: * — расчётная цена (объяснения в тексте); МНН — международное непатентованное наименование; ТН — торговое наименование; DDD (defined daily dose) — средняя установленная суточная доза; ЖНВЛП — жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

в случае применения ЛП Соликва СолоСтар® (рис. 2). Параметр «стоимость/эффект» при выборе в качестве эффективности общей частоты гипогликемических событий был наилучшим при рассмотрении стратегии с применением Соликва СолоСтар® (табл. 5).

Число пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина было схоже во всех схемах сравнения.

При расчёте коэффициента ICER на основании частот гипогликемических событий, в том числе тяжёлых, установлено, что Соликва СолоСтар® экономически доминирует над всеми ЛП сравнения (табл. 5). Прирост числа тяжёлых гипогликемий наименьший, как и ожидалось при использовании комбинации инсулин деглудек + инсулин аспарт, а прирост общего числа гипогликемий был наименьшим для комбинации инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин, хотя общая стоимость этой комбинации не отличалась от затрат на комбинацию инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт.

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения входных параметров. Результаты представлены на рис. 3. При многократном изменении стоимости терапии и эффективности схема инсулин деглудек+аспарт оставалась наиболее затратной при сравнении со остальными стратегиями. Терапия Соликва СолоСтар® была наименее затратна. При этом при рассмотрении значений показателей эффективности и стоимости «облака значений» накладываются друг на друга, отражая схожую эффективность рассматриваемых альтернатив в части, касающейся числа лет без осложнений. Таким образом, результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Обсуждение

Фармакоэкономическая оценка лекарственного препарата Соликва СолоСтар® в сравнении с наиболее распространёнными вариантами базал-плюс и базис-болюс инсулинотерапии при СД2 проводится в отечественной практике впервые.

Основой клинико-экономической оценки послужила разработанная и валидированная ранее модель сахарного диабета 2-го типа, которая описывает взаимосвязь изменения во времени уровня гликированного гемоглобина, показателей липидного спектра, артериального давления, массы тела и др. и частоты осложнений сахарного диабета. Эффективность сравниваемых режимов терапии выражалась в снижении гликированного гемоглобина и других параметров и была получена по результатам РКИ. К прямым медицинским затратам относили: затраты на мониторинг

пациента с СД2, затраты на инсулинотерапию, затраты на терапию гипогликемии и лечение и реабилитацию при поздних осложнениях диабета (нефропатия, ретинопатия, кардиоваскулярные осложнения и др.). В качестве критерия эффективности рассматривали число пациенто-лет без осложнений.

Было показано, что суммарные прямые медицинские затраты на терапию Соликва в течение 5 лет составили 362 945 руб./пациент. Это меньше, чем аналогичные затраты (на инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин (375 633 руб.), инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт (432 534 руб.), инсулин детемир 100 ЕД/мл + инсулин аспарт (411 908 руб.), инсулин деглудек 100 ЕД/мл + инсулин аспарт (426 898 руб.)). С учётом этих параметров, сделав допущение о неизменной дозировке всех комбинаций в течение горизонта времени 5 лет, можно предполагать, что новый вариант интенсификации терапии СД2 с помощью Соликва СолоСтар® не только эффективен и сопровождается меньшим числом гипогликемий в сравнении с интенсифицированной инсулинотерапией, но и экономически целесообразен.

Выводы

- 1) Фиксированная комбинация ликсисенатида и инсулина гларгин (Соликва СолоСтар®) является экономически обоснованной стратегией контроля сахарного диабета 2-го типа в сравнении с различными режимами инсулинотерапии: базал-плюс и базис-болюс.
- 2) Применение лекарственного препарата Соликва СолоСтар® наравне с базал-плюс или базис-болюсными режимами инсулинотерапии сопровождается приростом эффективности и снижением общих прямых затрат на 7-13 % вследствие уменьшения числа тяжёлых гипогликемий.
- 3) Замена режимов интенсификации инсулинотерапии на лекарственный препарат Соликва СолоСтар® может быть осуществлена без потери / с улучшением эффективности без дополнительных затрат в рамках выделяемого бюджета.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансировании АО «Санофи Россия», однако это не оказало влияния на её результаты. Карпов О.И. — сотрудник АО «Санофи Россия».

Участие авторов. Колбин А.С., Карпов О.И. — разработка концепции исследования; Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. — разработка модели, расчёты; Колбин А.С., Курылев А.А. — написание и редактирование статьи.

Таблица 5

Коэффициенты ICER для стратегий сравнения (горизонт моделирования 5 лет)

Стратегия	Прямые затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект, частота гипогликемий	Прирост числа гипогликемий	Эффект, частота тяжёлых гипогликемий	Прирост числа тяжёлых гипогликемий	ICER
Соликва СолоСтар®	73 956		0,66		0,02		
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин	93 258	11 111	4,10	3,44	2,30	2,28	Доминирует Соликва
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин аспарт	92 295	10 148	16,40	15,74	2,30	2,28	Доминирует Соликва
Инсулин детемир + инсулин аспарт	87 598	5 451	9,50	8,84	2,30	2,28	Доминирует Соликва
Инсулин деглудек 100 ЕД/мл+инсулин аспарт	79 396	5 440	11,60	10,94	0,47	0,45	Доминирует Соликва

Примечание: ICER (incremental cost-effectiveness ratio) — инкрементальный показатель затраты-эффективность.

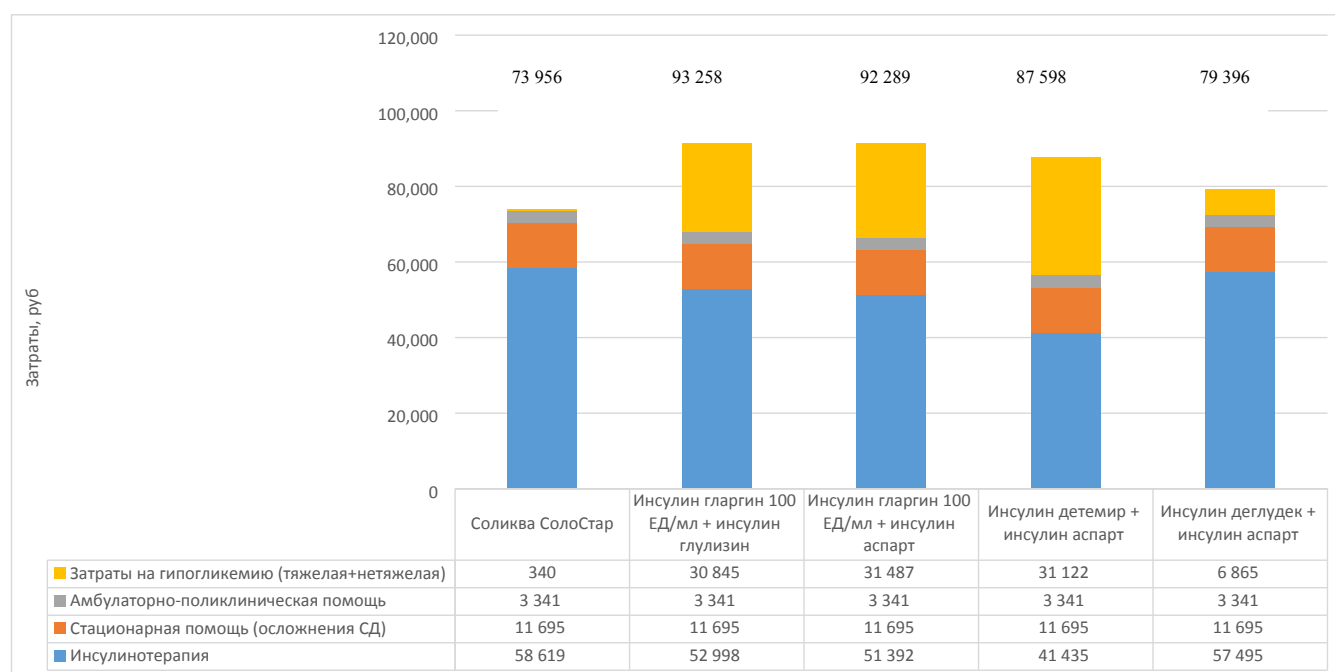


Рис. 1. Суммарные прямые затраты на лечение в расчёте на одного пациента за 1 год

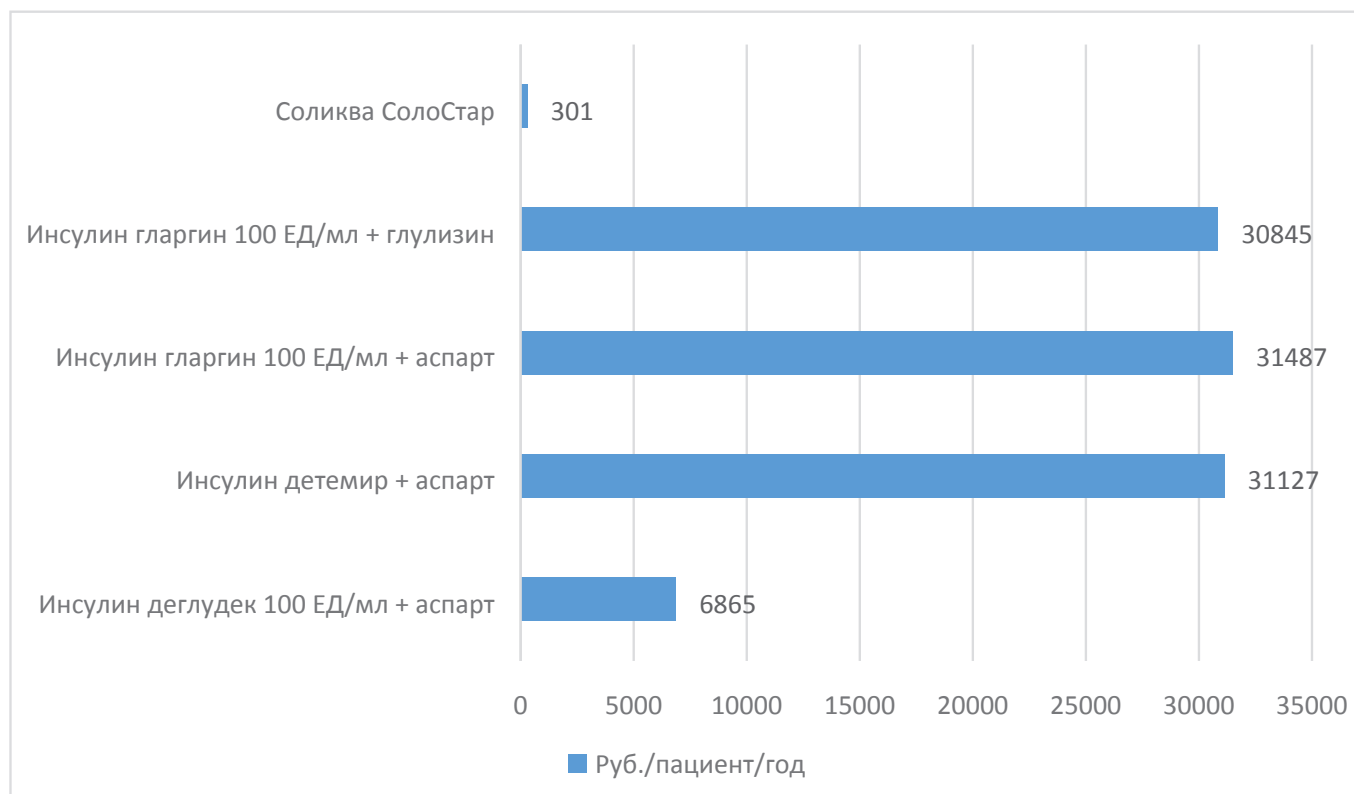


Рис. 2. Расчётная стоимость гипогликемий при применении различных стратегий

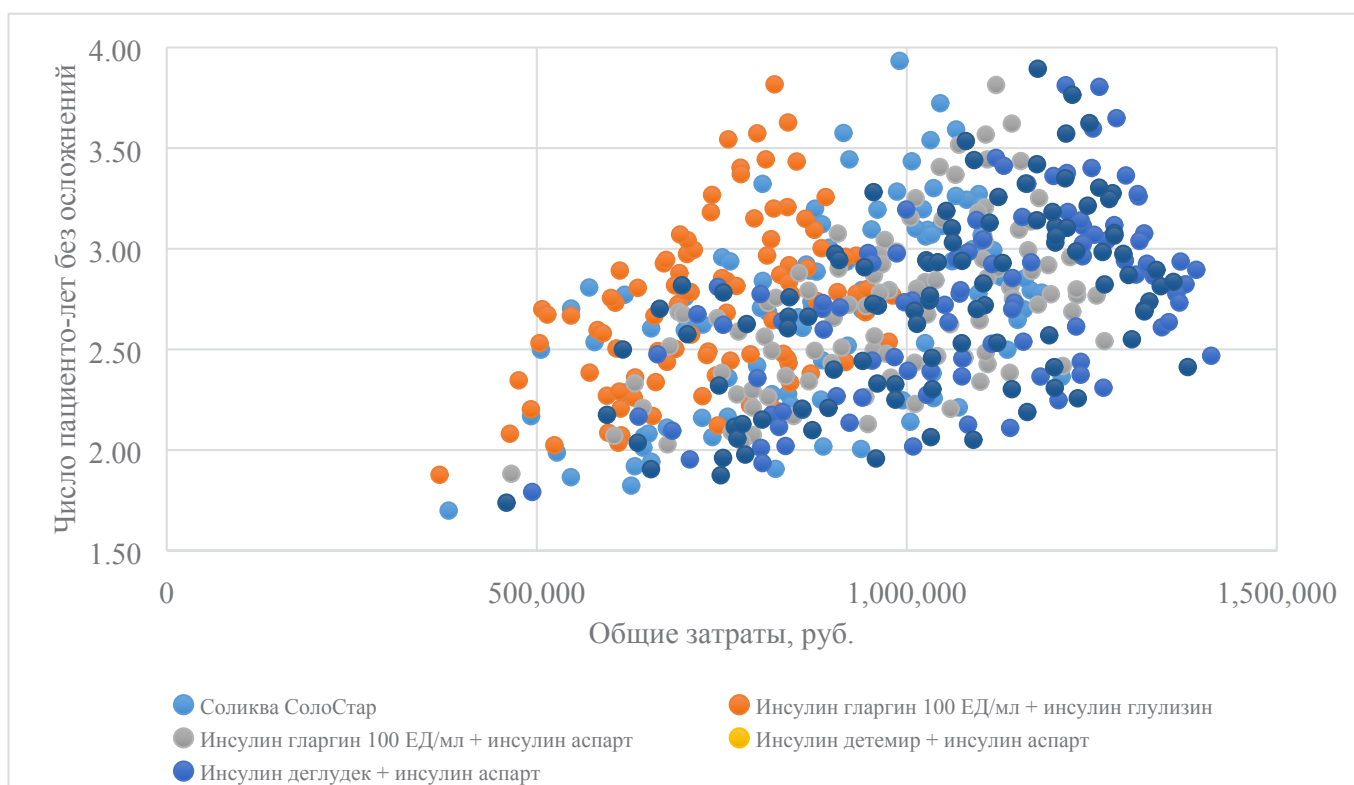


Рис. 3. Анализ чувствительности соотношения эффективности и затрат на инсулинотерапию для стратегий сравнения при изменении ключевых показателей (на 100 больных)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Курылёв Алексей Александрович

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-код: 4470-7845

Ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Карпов Олег Ильич

ORCID ID: 0000-0002-9370-5020

д. м. н., профессор, руководитель группы по экономике здравоохранения региона Евразия АО «Санофи Россия», Москва

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, DrSci, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Kurilev Aleksey

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-code: 4470-7845

Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

Balykina Julia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

PhD in Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg

Proskurin Maksim

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-code: 7406-2352

assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Karpov Oleg

ORCID ID: 0000-0002-9370-5020

MD, DrSci, Professor, Head of Eurasia HEOR in JSC «Sanofi Russia», Moscow

Литература / References

1. Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В. и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №6. — С.518-527. [Dedov II, Kontsevaya AV, Shestakova MV, et al. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):518-527 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM8153
2. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования Форсайт-СД2 // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т.2. — №5. — С.27-48. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DYU, et al. Cost-of-illness analysis of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORsight-T2DM). *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):403-419 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM9278
3. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Имаева А.Э. и др. Экономические потери, обусловленные низким охватом гипохлипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — Т.14. — №5. — С.716-724. [Balanova YA, Kontsevaya AV, Imaeva AE, et al.

Economic losses due to low coverage of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):716-724. (In Russ).] DOI 10.20996/1819-6446-2018-14-5-716-724

4. Попович Л.Д., Потапчик Е.Г., Светличная С.В. Оценка экономических выгод от реализации эффективных программ борьбы с сахарным диабетом 2 типа. — М.: ВШЭ, 2018. — 38с. [Popovich LD, Potapchik EG, Svetlichnaya SV. Economic benefits evaluation due to effective programs of Diabetes Mellitus type 2 treatment realization. Moscow: High Economics School, 2018. (In Russ).]

5. Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Экономические аспекты применения аналогов инсулина второго поколения при сахарном диабете 2-го типа // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.4-11. [Belousov DYU, Karpov OI. Economic aspects of the second generation insulin analogs in Diabetes Mellitus Type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya practica*. 2019;1:4-11 (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10053

6. Jin SM, Kim JH, Min KW, et al. Basal-prandial versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification after basal insulin optimization: A 24-week randomized non-inferiority trial. *J Diabetes*. 2016;8(3):405-413. DOI: 10.1111/1753-0407.12312

7. Eng C, Krammer CK, Zinman B, et al. Glucagonlike peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2228-2234. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61335-0

8. Ahren B, Gautier JF, Berria R, et al. Pronounced reduction of postprandial glucagon by lixisenatide: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16:861–868. DOI: 10.1111/dom.12290
9. Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Клинико-экономический анализ фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида при интенсификации фармакотерапии сахарного диабета 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.4–13. [Zyryanov SK, Dyakov IN. Health technology assesment of the fixed combination of insulin glargine 100 UI/ml and lixisenatide in the treatment intensifi cation of diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:4–13. (In Russ).] DOI:10.24411/2588-0519-2018-10047
10. Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Оценка затрат при переводе больных сахарным диабетом с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — №3. — С.4–15. [Belousov DYU, Karpov OI. Estimate while transferring patients with Diabetes Mellitus from Insulin Glargine-100 to Insulin Glargine-300 in Real-Life Practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;3:4–15. (In Russ).]
11. Колбин А.С., Хмельницкий О.К., Курылев А.А. и др. Первый в России опыт построения симуляционной модели исходов сахарного диабета 2 типа с дискретизированным моделированием событий. Клинико-экономическая экспертиза // *Фармакоэкономика*. — 2013. — Т.6. — 2. — С.24–31. [Kolbin AS, Hmel'nickij OK, Kurylev AA. The first experience of simulation modelling of diabetes mellitus type 2 outcomes prognosis with discrete analysis. Clinical-economic expertise. *Pharmacoeconomics*. 2013;6(2):24–31. (In Russ).]
12. Мосикян А.А., Чжао В., Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Особенности симуляционного моделирования при оценке клинико-экономических исходов сахарного диабета 1-го и 2-го типов // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2017. — Т.10. — №3. — С.47–58. [Mosikian AA, Galankin TL, Zhao W, Kolbin AS. Decision modelling for the evaluation of diabetes outcomes. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. FARMACOECONOMIKA. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2017;10(3):47–58. (In Russ).] DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.047-058
13. Приказ Минздрава России №1581-н от 28.12.2012 «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при инсулин-независимом диабете». [Prikaz Minzdrava Rossii №1581-n ot 28.12.2012 «Ob utverzhenii standartu pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi pri insulinnezavisimom diabete». (In Russ).]
14. Raskin P, Gylvin T, Weng W, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25:542–548. DOI: 10.1002/dmrr.989
15. Омельяновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В., Игнатьева В.И. Экономические аспекты сахарного диабета в отечественной практике // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2015. — Т.22. — №4. — С.43–60. [Omelyanovsky VV, Shestakova MV, Avxentyeva MV, Ignatyeva VI. The economic aspects of Diabetes Mellitus in the National practice. *Medical technologies. Evolution and Choice*. 2015;22(4):43–60. (In Russ).]
16. Evans M, McEwan P, Foos V. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice — a case-based evaluation. *J. Med. Econ*. 2015;18(2):96–105. DOI: 10.3111/13696998.2014.975234
17. Rodbard HW, Cariou B, Pieber TR, et al. Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin apart (IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(3):274–280. DOI: 10.1111/dom.12609
18. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 57525-2017. Клинико-экономические исследования. Общие требования. Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 июля 2017 г. N655-ст // [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200146142>. National standard of the Russian Federation. GOST R 57525-2017. Clinical and economic research. General requirements. Approved and put into effect by the Federal Agency for technical regulation and Metrology of July 6, 2017 N655-St // [Electronic resource] access Mode: <http://docs.cntd.ru/document/1200146142>
19. *Оценка медицинских технологий* / Ред. Ю.Б. Белоусов. — М.: Издательство ОКИ. 2013. [Health Technology Assessment / Ed. Yu.B. Belousov. Moscow, OKI. 2013. (In Russ).]
20. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений* / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. — 352с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of right decisions / Ed. V.B. Gerasimov, A.L. Khokhlov, O.I. Karpov. — Moscow: Medicina; 2005. (In Russ).]
21. <http://grls.rosminzdrav.ru>, обращение к ресурсу 24.06.2019
22. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in Type 2 Diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39:1972–1980. DOI: 10.2337/dc16-1495
23. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, et al. Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:121–129. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.05.004
24. Malek R, Ajilib F, Assaad-Khalilic SH, et al. Similar glucose control with basal—bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart 30 in insulin-naive patients with type 2 diabetes: Results of a 50-week randomized clinical trial of stepwise insulin intensification. *Diabetes&Metabolism*. 2015;41:223–230. DOI: 10.1016/j.diabet.2014.11.002
25. Генеральное тарифное соглашение ОМС, 2019 год [Электронный ресурс]: <http://www.spboms.ru> The order of the Government of Russia of 10.12.2018 N 1506 «About the Program of the state guarantees of free rendering to citizens of medical care for 2019 and for the planning period 2020 and 2021».
26. ATC/DDD Index 2015. — http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата обращения: 06.05.2019).